

Rec'd PCT/PTO 07 DEC 2004
PCT/BR 03/00073

10/517097



REC'D 02 JUL 2003

WIPO PCT

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio Exterior.
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Diretoria de Patentes

CÓPIA OFICIAL

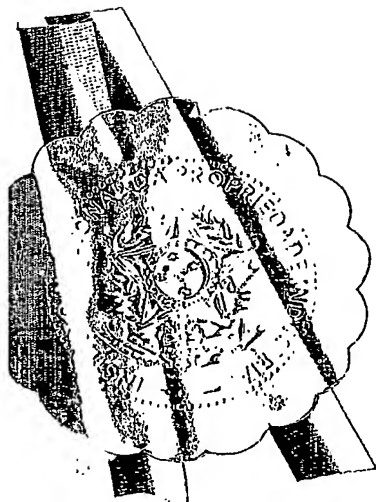
PARA EFEITO DE REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE

BEST AVAILABLE COPY

O documento anexo é a cópia fiel de um
Pedido de Patente de Invenção
Regularmente depositado no Instituto
Nacional da Propriedade Industrial, sob
Número PI 0202157-9 de 07/06/2002.

Rio de Janeiro, 11 de junho de 2003.

Gloria Regina Costa
GLORIA REGINA COSTA
Chefe do NUCAD
Mat. 00449119



**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

7 JUN 14 31 28 00559

DEPÓSITO DE PATENTE
Protocolo

Número (21)

DEPÓSITO

Pedido de Patente ou de
Certificado de Adição



PI0202157-9

depósito

Espaço reservado para etiqueta (número e data de depósito)

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:

O requerente solicita a concessão de uma patente na natureza e nas condições abaixo indicadas:

1. Depositante (71):

1.1 Nome: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

1.2 Qualificação: ENTIDADE PÚBLICA 1.3 CGC/CPF:

1.4 Endereço completo: Av. Antônio Carlos, 6627, Reitoria, 7º andar, 31270-901, Pampulha, BH, Minas Gerais

1.5 Telefone:

FAX:

☐ continua em folha anexa

2. Natureza:

☒ 2.1 Invenção

☐ 2.1.1. Certificado de Adição

☐ 2.2 Modelo de Utilidade

Escreva, obrigatoriamente e por extenso, a Natureza desejada: Patente de Invenção

3. Título da Invenção, do Modelo de Utilidade ou do Certificado de Adição (54):

Peptídeo obtido de veneno escorpião para uso como agente hipotensivo

☐ continua em folha anexa

4. Pedido de Divisão do pedido nº. , de

5. Prioridade Interna - O depositante reivindica a seguinte prioridade:

Nº de depósito

Data de Depósito

(66)

6. Prioridade - o depositante reivindica a(s) seguinte(s) prioridade(s):

País ou organização de origem	Número do depósito	Data do depósito

☐ continua em folha anexa

7. **Inventor (72):**
☐ Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s)
(art. 6º § 4º da LPI e item 1.1 do Ato Normativo nº 127/97)

7.1 Nome: Adriano Monteiro de Castro Pimenta

7.2 Qualificação: Professor

7.3 Endereço: Rua Marechal Hermes, 810/302- Bairro Gutierrez, Belo Horizonte, MG

7.4 CEP: 30430030

7.5 Telefone

☒ continua em folha anexa

8. **Declaração na forma do item 3.2 do Ato Normativo nº 127/97:**

☐ em anexo

9. **Declaração de divulgação anterior não prejudicial (Período de graça):**
(art. 12 da LPI e item 2 do Ato Normativo nº 127/97):

☐ em anexo

10. **Procurador (74):**

10.1 Nome Bhering, Almeida & Associados

CPF/CGC: 02917066000176

10.2 Endereço: Rua Beneditinos 16, 11º andar
Centro, Rio de Janeiro, RJ

10.3 CEP: 20081050

10.4 Telefone (21) 2516-6698

11. **Documentos anexados (assinale e indique também o número de folhas):**
(Deverá ser indicado o nº total de somente uma das vias de cada documento)

<input checked="" type="checkbox"/>	11.1 Guia de recolhimento	01 fls.	<input checked="" type="checkbox"/>	11.5 Relatório descritivo	02 fls.
<input type="checkbox"/>	11.2 Procuração	fls.	<input checked="" type="checkbox"/>	11.6 Reivindicações	02 fls.
<input type="checkbox"/>	11.3 Documentos de prioridade	fls.	<input type="checkbox"/>	11.7 Desenhos	fls.
<input type="checkbox"/>	11.4 Doc. de contrato de Trabalho	fls.	<input checked="" type="checkbox"/>	11.8 Resumo	01 fls.
<input type="checkbox"/>	11.9 Outros (especificar):				fls.
	11.10 Total de folhas anexadas:				06 fls;

12. **Declaro, sob penas da Lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras**

Rio, 07/06/2002

Local e Data



Assinatura e Carimbo

Kátia F. de Almeida (API1021)

Bhering, Almeida & Associados

Bhering, Almeida & Associados S/C Ltda.

Rua Beneditinos, 16 - 11.º Andar - Centro

CEP 20081-050 - Rio de Janeiro - RJ

TÍTULO (54): "PEPTÍDEO OBTIDO DE VENENO ESCORPIÃO PARA
USO COMO AGENTE HIPOTENSIVO"

04

FOLHA ANEXA DOS NOMES DOS INVENTORES (72)

• **MARIA ELENA DE LIMA PEREZ-GARCIA**

Endereço: Av. Coronel José Dias Bicalho 516/101
Bairro São Luiz - 31275-050
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

• **CARLOS RIBEIRO DINIZ**

Endereço: Rua Paul Bouthillier 178
Bairro Comiteco - 30315-010
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

• **ROBSON**

Endereço: Rua Deputado Wilson Tamure 48
CPF: 223.158.536/72
Bairro Santa Amélia - 31540-240
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

• **PIERRE EDOUARD BOUGIS**

Endereço: 18 rue Ranque, 13001 Marseille
França

• **MARIE-FRANCE EAUCLAIRE**

Endereço: 10 rue Ranque, 13001 Marseille
França

**"PEPTÍDEO OBTIDO DE VENENO ESCORPIÃO PARA USO
COMO AGENTE HIPOTENSIVO"**

05

A presente invenção se refere a uma família de peptídeos, os quais são derivados do veneno de
5 escorpiões (a classificação taxonômica atual é como segue: Eukariota; Metazoa; Arthropoda, Chelicerata; Arachnida; Scorpiones) que atuam como agentes hipotensivos pela potencialização de Bradykinin.

Um peptídeo com atividade de potencialização de
10 bradykinin foi isolado a partir do veneno de *Tityus serralatus*, uma espécie de escorpião encontrado na América do Sul, e mostrou uma forte e duradoura atividade hipotensiva quando testado em ratos. Esse peptídeo foi primeiro denominado TsHpt-I (*Tityus*
15 *serralatus* Hypotensin-I). Também foram identificadas outras três isoformas altamente similares e revelou uma família de peptídeo com sequência de amino ácidos muito próximas. Essas isoformas foram denominadas TsHpt-II, TsHpt-III e TsHpt-IV.

20 O veneno de escorpião é uma mistura rica em peptídeo com muitas diferentes atividades biológicas. O uso de venenos a partir de fontes de animal na busca para candidatos para novas drogas aumentou enormemente na última década. Peptídeos com neurotoxicidade contra
25 mamíferos e insetos já foram descritos serem potencialmente usados como drogas farmacêuticas, tanto como agente para desordens neurológicas como agente inseticida, respectivamente. Peptídeos ativos como

Potenciadores Bradykinin são de particular interesse devido a seus efeitos como agentes hipotensivos. Até o momento muito pouco desses peptídeos foi encontrado em venenos de escorpião.

5 Esses peptídeos, i.e., TsHpt-I, TsHpt-II, TsHpt-III e TsHpt-IV formam uma família estrutural aqui denominada Peptídeos Hipotensivos de Escorpião - SHptP (Scorpions Hypotensive Peptides). Estruturalmente, essa família é identificável pela ausência de resíduos Cys
10 e, conseqüentemente, sem ligação dissulfeto. Além disso, os peptídeos maduros dessa família variam de 2500 a 3000 Da e possuem assinaturas de amino ácidos, tais como Pro-Pro-Ala ou Pro-Pro, em suas extremidades carboxi-terminal. Farmacologicamente, esses peptídeos
15 atuam como peptídeos potencializadores de bradykinin e, desta forma, como agentes hipotensivos. A administração intravenosa de TsHpt-I potencializou os efeitos Bradykinin em ratos. TsHpt-I também foi capaz de inibir
20 Enzima de Conversão de Angiotensina - ACE (Angiotensin Converting Enzyme) quando testado usando ensaios in vitro.

Esses aspectos estruturais e farmacológicos classificam essa família como sérios candidatos para drogas farmacêuticas no tratamento de hipertensão.

06

REIVINDICAÇÕES

07

1. Formas isoladas de peptídeo, denominadas como TsHpt-I, TsHpt-II, TsHpt-III e TsHpt-IV caracterizado por possuírem as respectivas seqüências:

- 5 (i) SEQ ID NO. 1 (TsHpt-I): Ala-Glu-Ile-Asp-Phe-Ser-Gly-Ile-Pro-Glu-Asp-Ile-Ile-Lys-Gln-Ile-Lys-Glu-Thr-Asn-Ala-Lys-Pro-Pro-Ala
- (ii) SEQ ID NO. 2 (TsHpt-II): Ala-Glu-Ile-Asp-Phe-Ser-Gly-Ile-Pro-Glu-Asp-Ile-Ile-Lys-Glu-Ile-Lys-Glu-Thr-10 Asn-Ala-Lys-Pro-Pro-Ala
- (iii) SEQ ID NO. 3 (TsHpt-III): Ala-Glu-Ile-Asp-Phe-Ser-Gly-Ile-Pro-Glu-Asp-Ile-Ile-Lys-Gln-Ile-Lys-Glu-Thr-Asn-Ala-Lys-Pro-Pro
- (iv) SEQ ID NO. 4 (TsHpt-IV): Ala-Glu-Ile-Asp-Phe-Ser-15 Gly-Ile-Pro-Glu-Asp-Ile-Ile-Lys-Glu-Ile-Lys-Glu-Thr-Asn-Ala-Lys-Pro-Pro.

2. Peptídeos obtidos do veneno de escorpiões (a classificação taxonômica atual é como segue: Eukariota; Metazoa; Arthropoda, Chelicerata; Arachnida; 20 Scorpiones) pertencentes à mesma família de peptídeo farmacológica e estruturalmente ativa caracterizado por dois ou mais dos seguintes aspectos: (i) falta de resíduos Cys e, desta forma, sem pontes internas de dissulfeto; (ii) a assinatura molecular na extremidade 25 ou porção C-terminal, descrita como X-Pro-Pro e X-Pro-Pro-Ala, onde X é qualquer resíduo de amino ácido; (iii) pares de resíduos de amino ácidos tais como Pro-Pro, Lys-Glu, Lys-Asp, Arg-Glu, Arg-Asp, Ile-Ile, Ile-

08

Leu, Leu-Leu, Leu-Ile, que forma, uma barreira protetora contra enzimas amino-, endo- e carboxi-proteinases; (iv) efeitos hipotensivos usando testes in vivo em vertebrados. Essa família de peptídeos de 5 escorpiões será mencionada como Peptídeos Hipotensivos de Escorpião - SHptP (Scorpions Hypotensive Peptides).

3. Peptídeos sintéticos caracterizado por compreender total ou parcialmente as seqüências da reivindicação 1 e assinaturas moleculares da 10 reivindicação 2.

4. Moléculas de ácido nucleico que codificam os peptídeos da reivindicação 1 e família de peptídeo da reivindicação 2.

5. Peptídeos isolados e purificados da 15 reivindicação 1 e reivindicação 2 onde os Peptídeos são produzidos por técnicas recombinantes usando qualquer sistema de vírus, qualquer sistema de bactéria, e qualquer sistema de fungo ou qualquer outro sistema procariótico ou eucariótico ou combinação dos mesmos.

20 6. Método para produzir qualquer composição farmacêutica administrável compreendendo as seqüências de amino ácidos, completas ou parciais, da reivindicação 1 e reivindicação 2.

7. Método para marcar e/ou modificar quimicamente 25 os peptídeos da reivindicação 1 ou reivindicação 2.

RESUMO

**"PEPTÍDEO OBTIDO DE VENENO ESCORPIÃO PARA USO
COMO AGENTE HIPOTENSIVO"**

09

A presente invenção se refere a uma família de
5 peptídeos, os quais são derivados do veneno de
escorpiões (a classificação taxonômica atual é como
segue: Eukariota; Metazoa; Arthropoda, Chelicerata;
Arachnida; Scorpiones) que atuam como agentes
hipotensivos pela potencialização de Bradykinin.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.